

日本における重症熱性血小板減少症候群の疫学的特徴に関する研究 2013-2017年

著者	小林 祐介
号	89
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第4009号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00129424

氏 名	こばやし ゆうすけ 小林 祐介
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	2020 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	日本における重症熱性血小板減少症候群の疫学的特徴に関する研究 2013-2017 年
論文審査委員	主査 教授 児玉 栄一 教授 長谷川 秀樹 教授 押谷 仁 教授 川上 和義

論 文 内 容 要 旨

【研究背景】重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) は 2011 年に初めて中国から報告された SFTS ウイルスによるマダニ媒介性の新興感染症であり、患者の疫学的、臨床的な状況、病態、治療については不明な点が多い。日本では 2013 年 3 月から、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律に基づく四類感染症として、感染症発生動向調査 (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases : NESID) への届出が義務づけられている。NESID に届出られる情報だけでは疫学的、臨床学的な特徴の把握には不十分であり、先行研究として Kato らが 2013 年 3 月から 2014 年 9 月までに発症した 49 例の SFTS 患者についての詳細な疫学・臨床的特徴、予後不良因子等について記述、解析をした。本研究では、先行研究以降に発症した患者を含めた日本の SFTS 患者の疫学・臨床的特徴、予後不良因子に加えて、2014 年以降も SFTS 患者の致命率に変化が認められないこと、ウイルスに感染した伴侶動物への直接的な曝露により発症したと考えられる SFTS 患者を中心に記述した。

【研究方法】2013 年 3 月から 2017 年 10 月までに発症し、NESID に届出られた 303 例の SFTS 患者の報告医師に対して、第一段階として、調査票を送付し、患者情報を収集した。回答のあった患者のうち、発症前 2 週間以内に伴侶動物と接触があった場合には、医師に対して、患者の詳細な接触状況確認のための第二段階の調査票を送付し、更に情報を収集した。情報を元に SFTS 患者の疫学的、臨床的特徴の記述と予後不良因子の分析等を行った。

【研究結果】NESID に届出られた患者は 303 例であり、西日本を中心とした 23 府県から報告された。調査票に回答のあった 133 例の患者は、年齢 73 歳 (中央値)、男性 63 例 (47%) だった。マダニ刺咬を 73 例 (55%) に認め、107 例 (84%) は発症前に野山での活動歴があった。初診時には消化器症状 113 例 (85%)、発熱 109 例 (82%)、倦怠感 87 例 (65%)、神経学的症状 80 例 (60%) を認めた。検査所見として、白血球低値、血小板低値、肝逸脱酵素高値、活性化トロンボプラスチン時間延長を認めた。死亡患者は 36 例 (致命率 27%) おり、致命率の経年的な変化は認めなかった。死亡患者の発症から死亡までの期間は 8 日 (中央値) であり、34 例 (94%) が発症から 2 週間以内に死亡していた。患者の初診から診断までの期間は 2013 年では 15 日だったが、2017 年には 6 日 (中央値) と減少していた。予後不良因子と考えられる項目について多変量解析を実施したところ、血小板低値、悪性腫瘍合併および初診時の振戦出現が死亡患者に有意に多く認められた。また、伴侶動物と接触していた 64 例の患者を対象に第二段階の調査票を送付したところ、40 例の回答を得た。うち、マダニ刺咬歴がなく、SFTS ウイルスに感染した伴侶動物の体液に直接接触することで、SFTS を発症した可能性のある患者が 3 例探知された。

【考察】本研究から、日本における SFTS 患者の年齢や性別、発症前行動歴、臨床症状、検査所見

(書式 12)

については、先行研究や過去の報告と比較して大きな違いは認めなかった。致命率は 27%と先行研究と同様に高かった。死亡患者で受診から診断までの期間が経年的に短縮しており、特に近年は診断時点では死亡していない患者が多く、診断時点の情報である NESID のデータから得られる致命率は、実際の致命率より低くなっている可能性があった。初診時の血小板減少は予後不良因子として、過去にも報告されているが、悪性腫瘍併存と初診時の振戦出現は新たな予後不良因子として示された。また、SFTS ウイルスに感染し発症していた可能性のある伴侶動物からの体液を介した SFTS ウイルスの直接感染が 3 例の患者で示唆されており、患者が発生している地域では、伴侶動物の飼い主は、体調不良の動物との過度の接触（口移しで餌を与える等）を避けることや噛まれたり引っかかれたりしないようにすること、体液に接触した際には十分に手を洗うことが重要と考えられた。今後、予後不良因子についての病態解明や、動物からの感染リスクについての更なる研究の重要性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 日本における重症熱性血小板減少症候群の疫学的特徴に関する研究 2013-2017 年

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 感染症病理学分野

学籍番号 B6MD5051 氏名 小林 祐介

重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS）は SFTS ウイルスによるマダニ媒介性の新興感染症であり、患者の疫学的、臨床的な状況、病態、治療については不明な点が多く、日本では 2013 年 3 月から、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律に基づく四類感染症として、感染症発生動向調査（National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases : NESID）への届出が義務づけられている。しかし NESID に届出られる情報だけでは疫学的、臨床学的な特徴の把握には不十分である。事実、先行研究から 4 年以上が経過し、その報告以降、国内の疫学状況の変化や患者の集積により新たな知見が増えていると考えられる。

また、伴侶動物から直接感染した疑いのある患者の報告があり、いままでなかった新たな感染経路も示唆されている。

これらの観点より、小林氏の国内の SFTS 患者の疫学的特徴をまとめた本学位論文は臨床的特徴を新たに記述、解析しており、日本国内での患者発生状況や発生に結び付く行動を明らかとした。特にこれまで主にダニによるウイルス媒介が注目されてきたが、伴侶動物からの体液を介した SFTS ウイルスの直接感染の示唆は今後の感染予防の対策にも資する所見と考える。

一次審査および書面審査で要求された修正をすべて適切に処理しており、問題はない。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。